

Zusammenfassung

Bahar Cepni

Dr.med.

Analyse der Heliumionenbestrahlung in Kombination mit Gemcitabine im Pankreaskarzinom in vitro

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Jakob Liermann

Die Teilchenstrahlung charakterisiert sich durch spezielle physikalische und biologische Eigenschaften, die zu einer potentiell effektiveren Therapie als die konventionelle Photonenbestrahlung führen können. Partikel geben nur geringfügig Energie beim Eintritt ins Gewebe ab. Mit zunehmender Tiefe nimmt die Energiedeposition zu und die Teilchen bremsen ab. Am Strahlende entsteht hierdurch der sogenannte Bragg Peak – der Ort der maximalen Energiedeposition. Hinter dem Bragg Peak findet folglich keine bis kaum noch Energiedeposition statt. Auf biologischer Ebene wirkt Partikelstrahlung hauptsächlich über die Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen in direkter Nähe des Strahls. Heliumionen haben demnach Eigenschaften, die zu einem Vorteil in der Bestrahlung von radioresistenten, hypoxischen Tumoren bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Normalgewebes führen könnten. Das Adenokarzinom des Pankreas als aggressive Tumorerkrankung mit insgesamt ungünstiger Prognose und schlechtem Ansprechen auf konventionelle Radiochemotherapiekonzepte könnte zukünftig von einer Bestrahlung mit Heliumionen, ggf. im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie, profitieren.

Präklinische Versuchsreihen stellen eine notwendige Vorbereitung für den klinischen Einsatz einer Therapie dar. Die vorliegende Arbeit versteht sich demnach als potentieller Wegbereiter für die klinische Erprobung der Heliumionentherapie des Pankreaskarzinoms. Es wurde erstmals die zytotoxische Wirkung einer Bestrahlung mit Heliumionen alleinig und in Kombination mit dem Zytostatikum Gemcitabine auf drei verschiedene Pankreaskarzinomzelllinien untersucht und diese mit der konventionellen Photonenbestrahlung, ebenfalls alleinig sowie in Kombination mit Gemcitabine, verglichen. Ferner wurde ein Modell zur Vorhersage der biologischen Wirkung der Heliumionenstrahlen evaluiert.

Für das Zellüberleben nach Photonenbestrahlung wurde erwartungsgemäß die Ausbildung einer Schulterkurve beobachtet, deren initial flacher Abfall des Zellüberlebens bei niedrigen Dosen vor allem subzelluläre Phänomene wie die Akkumulation radiogener Schäden und die DNA-Reparatur abbildet. In Kombination mit Gemcitabine lassen sich für alle Zelllinien dosisabhängig tendenziell additive Effekte beobachten. Die Zellüberlebenskurve nach alleiniger Heliumionenbestrahlung zeigt für alle Zelllinien einen steileren, annähernd rein exponentiellen Abfall des Überlebens. Für die Kombination der Heliumionenbestrahlung mit Gemcitabine lassen sich im Wesentlichen rein additive Effekte beobachten. Letzteres ist auf pathophysiologischer Ebene am ehesten durch die voneinander unabhängigen Mechanismen der Zellschädigung durch die Ionenbestrahlung bzw. durch die Chemotherapie mit Gemcitabine zu erklären.

Zusammenfassend konnte anhand dieser in vitro-Versuche gezeigt werden, dass eine Heliumionenbestrahlung von Pankreaskarzinomzellen eine höhere biologische Wirksamkeit erzielt als eine Bestrahlung mit Photonen. Durch Kombination mit dem Zytostatikum Gemcitabine ist für Photonen eine additive Wirkung zu erzielen, auch für Heliumionen. Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten dienen als wichtiger Wegbereiter für klinische Studien zum Einsatz der Heliumionentherapie des Pankreaskarzinoms.